



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Klassierung:

12 p, 10/10

Int. Cl.:

C 07 d

Gesuchsnr.: 12731/64

Anmeldungsdatum: 11. Mai 1960, 17 $\frac{3}{4}$ Uhr

Patent erteilt: 15. August 1965

Patentschrift veröffentlicht: 31. Januar 1966

S

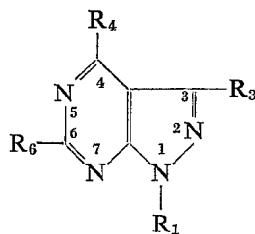
HAUPTPATENT

CIBA Aktiengesellschaft, Basel

Verfahren zur Herstellung von 4-Mercapto-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinen

Dr. Paul Schmidt, Therwil, Dr. Kurt Eichenberger und Dr. Max Wilhelm, Basel, sind als Erfinder genannt worden

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Pyrazolo[3,4-d]pyrimidinen der Formel



oder ihrer tautomeren Formen, worin R₆ einen Alkylrest, einen Aralkylrest oder einen Heterocyclalkylrest, R₃ ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest, R₄ eine freie oder durch einen Niederalkyl- oder Amino- bzw. Ammoniumniederalkylrest substituierte Mercaptogruppe bedeutet und R₁ für einen Halogenalkylrest, einen Oxaalkylrest, einen Cycloalkylrest, einen Cycloalkylalkylrest, einen Aralkylrest oder einen Heterocyclalkylrest oder einen Alkylrest mit mehr als zwei Kohlenstoffatomen steht, oder ihren Salzen.

Alkylreste sind z. B. niedere Alkylreste, wie Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, Pentyl-(1)-, Pentyl-(2)-, Pentyl-(3)-, 2-Methyl-butyl-(3)- oder Hexylreste. Als Oxaalkylreste sind z. B. Oxa-niederalkylreste, wie 3-Oxa-pentyl-(5)-reste, oder 3-Oxa-heptyl-(6)-reste, und als Halogenalkylreste Halogen-niederalkylreste, wie Chloräthylreste, zu nennen. Als Cycloalkylreste bzw. Cycloalkylalkylreste kommen z. B. Cyclopentyl-, oder Cyclohexylreste, Cyclopentyl- oder Cyclohexyl-methyl-, -äthyl- oder -propylreste in Frage. Aralkylreste sind speziell Phenylalkyl-, wie 1- oder 2-Phenyläthyl- oder Phenylmethylreste, in denen die aromatischen Kerne

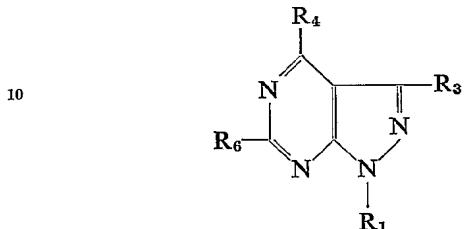
Substituenten tragen können, wie niedere Alkylreste oder freie oder substituierte Oxy-, Amino- oder Mercaptogruppen, Halogenatome, Trifluormethyl- oder Nitrogruppen. Heterocyclalkylreste sind z. B. Pyridylmethyl-, Thenyl- oder Furfurylreste, die auch substituiert sein können, z. B. wie für die Aralkylreste angegeben. In den genannten substituierten Oxy-, Mercapto- oder Aminogruppen sind die Substituenten insbesondere solche der obengenannten Art, vor allem niedere Alkylreste, so daß es sich z. B. um Methoxy-, Äthoxy-, Propoxy- oder Butoxygruppen, entsprechende Alkylmercapto- 40 gruppen, Alkylendioxy-, wie Methylendioxygruppen, 50 Mono- oder Dialkylaminogruppen, wie Mono- oder Dimethyl-, -äthyl-, -propyl-, -butyl- oder -pentylaminogruppen handelt. Als Halogenatome sind vor allem Fluor, Chlor oder Brom zu nennen.

Als Substituenten in einer substituierten Mercapto- 55 Gruppe R₄ kommen beispielsweise Methyl-, Äthyl-, gerade oder verzweigte, in beliebiger Stellung verbundene Propyl-, Butyl-, Pentyl- oder Hexylreste und als Aminoniederalkylreste vor allem diejenigen in Frage, 60 in denen der Alkylrest das Schwefelatom vom Stickstoffatom durch mindestens 2 Kohlenstoffatome trennt und einer der oben genannten ist und worin die Aminogruppe durch Kohlenwasserstoffreste, 65 die auch in der Kette durch Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel unterbrochen sein können, mono- oder disubstituiert ist, R₄ ist daher z. B. eine Mono- oder Di-niederalkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino- oder Piperazino-, -äthyl-, -propyl- oder butyl-mercato-gruppe. Es kommen auch quaternisierte Aminoalkylreste, das heißt Ammoniumalkyl- 70 reste, in Betracht.

Die neuen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Insbesondere sind sie coronarerweiternd wirksam. Die neuen Verbin-

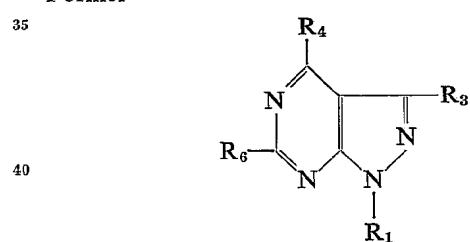
dungen können somit als Heilmittel, vor allem bei Durchblutungsstörungen des Herzmuskels, aber auch als Zwischenprodukte zur Herstellung solcher Heilmittel dienen.

⁵ Besonders wertvoll sind Verbindungen der Formel



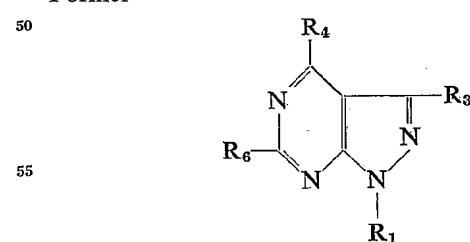
¹⁰ und ihre Salze, worin R₁ einen Niederalkylrest mit mehr als 2 Kohlenstoffatomen, z. B. Propyl, Isopropyl, Butyl-(2), 3-Methyl-butyl-(2), Pentyl-(2), Pentyl-(3), einen Cycloalkylrest, z. B. Cyclopentyl oder Cyclohexyl, oder einen Oxaniederalkylrest, wie 3-Oxapentyl, bedeutet und R₃ ein Wasserstoffatom oder ein Niederalkylrest ist und R₆ für einen Aralkyl-, wie einen Phenylalkyl-, vor allem Phenylmethylrest, steht, wobei die Arylreste unsubstituiert oder durch ²⁰ Halogenatome, wie Chlor oder Brom, niedere Alkoxygruppen, wie Methoxy oder Athoxy, niedere Alkylreste, wie Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, tert.-Butyl, Methylendioxygruppen, Trifluormethylgruppen, Nitro- oder Aminogruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können und worin R₄ eine freie oder z. B. wie oben gezeigt substituierte ³⁰ Mercaptogruppe ist.

Ferner sind von Bedeutung die Verbindungen der Formel



³⁵ und ihre Salze, worin R₁, R₃ und R₄ die vorstehend gegebene Bedeutung haben und R₆ einen Alkylrest darstellt, z. B. Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Amyl oder Isoamyl bedeutet.

Besonders wertvoll sind die Verbindungen der Formel



⁵⁰ und ihre Salze, worin R₄ die oben gegebene Bedeutung hat und R₁ einen niederen Alkylrest mit mehr

⁵⁵ als 2 Kohlenstoffatomen darstellt, R₃ einen niederen Alkylrest oder vor allem Wasserstoff und R₆ einen unsubstituierten oder im Phenylrest durch Chlor, Methoxy, Methylendioxy, Methyl oder Trifluormethyl mono-, di- oder trisubstituierten Benzylrest darstellt.

In diesen verschiedenen bevorzugten Gruppen von Verbindungen ist R₄ vor allem eine freie Mercaptogruppe oder eine Niederalkylmercaptopgruppe, wie Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder Butylmercaptopgruppe.

⁷⁰ Vor allem betrifft die Erfindung die Herstellung des ausgezeichnete coronarerweiternde Wirkung aufweisenden 1-Isopropyl-4-mercapto-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidins sowie des ebenfalls hervorragende coronarerweiternde Wirkung besitzenden 1-Isopropyl-4-mercapto-6-methyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidins, und ihrer Salze.

⁷⁵ Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen ist dadurch gekennzeichnet, daß man in 1-R₁-3-R₃-6-R₆-X-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinen, worin X ein austauschbarer Rest ist, X durch Umsetzung mit Thioharnstoff, Metallsalzen von Schwefelwasserstoff oder von Niederalkyl- oder Amino- bzw. Ammoniumniederalkylmercaptanen in die Mercaptogruppe R₄ überführt.

Der Substituent X ist vor allem eine reaktionsfähige, veresterte Oxygruppe, z. B. ein Halogenatom, wie Chlor.

Die für das erfindungsgemäße Verfahren als Ausgangsstoffe dienenden 4-Halogen-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidine können durch Behandlung der entsprechenden 4-Hydroxyverbindungen mit halogenierenden Mitteln, insbesondere Phosphorhalogeniden, wie Phosphoroxychlorid oder Phosphorpentachlorid erhalten werden.

⁹⁰ Die Umsetzung kann in üblicher Weise, vorzugsweise bei erhöhter Temperatur, in Abwesenheit oder Anwesenheit eines Verdünnungs- und/oder Kondensationsmittels, im geschlossenen oder offenen Gefäß, durchgeführt werden.

¹⁰⁰ Erhaltene tertiäre Amine lassen sich in üblicher Weise, z. B. mit reaktionsfähigen Estern, z. B. Estern mit starken anorganischen Säuren, z. B. einer Halogenwasserstoffsäure oder organischen Sulfonsäuren, z. B. einer Benzol-, wie Toluolsulfonsäure, von Alkanolen oder Phenylalkanolen quaternisieren.

¹⁰⁵ Je nach den vorhandenen Substituenten in den Verfahrensprodukten lassen sich verschiedene Salze herstellen. Besitzen sie saure Mercaptogruppen, so können Salze von Basen, wie z. B. Metallsalze, gewonnen werden, z. B. durch Behandeln mit Basen wie z. B. Alkaliläugen. Verbindungen von basischem Charakter bilden Salze mit anorganischen oder organischen Säuren. Als salzbildende Säuren kommen beispielsweise therapeutisch anwendbare in Frage, wie Halogenwasserstoffsäuren, Schwefelsäuren, Phosphorsäuren, Salpetersäure, Perchlorsäure; aliphatische, alicyclische, aromatische oder heterocyclische Carbon- oder Sulfonsäuren, wie Ameisen-, Essig-, Propion-,

Oxal-, Bernstein-, Glykol-, Milch-, Äpfel-, Wein-, Zitronen-, Ascorbin-, Hydroxymalein-, Dihydroxymalein- oder Brenztraubensäure; Phenylsuccin-, Benzoic-, p-Aminobenzoic-, Anthranil-, p-Hydroxybenzoic-, Salicyl- oder p-Aminosalicylsäure, Methansulfon-, Athansulfon-, Oxyathansulfon-, Athensulfonsäure; Toluolsulfon-, Naphthalinsulfonsäuren oder Sulfanilsäure; Methionin, Tryptophan, Lysin, Arginin, Cystein oder Glutaminsäure. Erhaltene Salze lassen sich in üblicher Weise in die freien Basen, freie Basen in ihre Salze überführen.

Die neuen pharmakologisch wertvollen Verbindungen, ihre Salze oder entsprechende Gemische können z. B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche die genannten Verbindungen in Mischung mit einem für die enterale, parenterale oder topische Applikation geeigneten pharmazeutischen organischen oder anorganischen Trägermaterial enthalten.

Die für die Herstellung der 4-Halogen-Verbindungen verwendeten 4-Hydroxy-Verbindungen können erhalten werden, wenn man 2-R₁-3-Amino-5-R₃-pyrazol-4-carbonsäure-alkylester mit Nitrilen der Formel R₆-CN in Gegenwart von Natrium kondensiert.

Als Ausgangsstoffe werden gemäß der vorliegenden Erfindung vorzugsweise diejenigen verwendet, die zu den eingangs als besonders wertvoll geschilderten Endstoffen führen. Die Ausgangsstoffe können gegebenenfalls auch in Form ihrer quaternären Ammoniumverbindungen bzw. Salze verwendet werden. Sie können in an sich bekannter Weise erhalten werden.

Im nachfolgenden Beispiel sind die Temperaturen in Celsiusgraden angegeben.

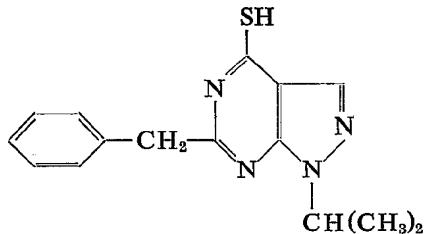
Beispiel

10 g 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin werden zusammen mit 100 cm³ Phosphoroxychlorid während 5 Stunden in einem Bade von 110° erhitzt. Man dampft dann im Vakuum ein, bringt den Rückstand in Wasser, zieht mit Chloroform aus, wäscht mit 1n Natronlauge aus und dampft das mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknete Chloroform im Vakuum ein.

Eine Lösung des Chloroformrückstandes mit 8,5 g Thioharnstoff in 150 cm³ Alkohol wird während 12 Stunden zum Sieden erhitzt. Man dampft dann im Vakuum auf 60 cm³ ein und lässt erkalten.

1-Isopropyl-4-mercaptop-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin der Formel

55

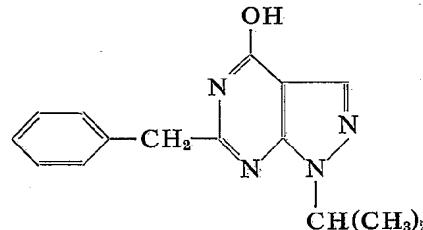


wird so in gelben Kristallen vom F. 145–147° erhalten

In analoger Weise kann man das 1-Isopropyl-4-mercaptop-6-methyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin, F. 226 bis 228°, und das 1,6-Di-isopropyl-4-mercaptop-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin, F. 170–171°, erhalten.

Das 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin kann z. B. auf folgende Weise erhalten werden:

In 50 cm³ Benzylcyanid werden 2,3 g Natrium fein zerkleinert und 9,9 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol eingetragen. Man erhitzt dann während 4 Stunden unter Rühren auf 110–120°, versetzt nach dem Erkalten mit 100 cm³ Alkohol und dampft im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird in 150 cm³ 2n Natronlauge aufgenommen, die alkalische Lösung wird zur Abtrennung von Ungelöstem mit Chloroform ausgeschüttelt und dann mit 6n Salzsäure auf pH = 5–6 gestellt, wobei ein festes Produkt ausfällt. Letzteres wird aus wenig Alkohol umkristallisiert. Man erhält so 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin der Formel



85.

90.

in farblosen Kristallen vom F. 165–166°.

In ähnlicher Weise kann man durch Umsetzung der entsprechenden 4-Halogen-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine mit dem Natriumsalz der entsprechenden Alkyl- bzw. Ammoniumalkylmercaptane die folgenden Verbindungen erhalten:

- a) 1-Isopropyl-4-methyl-mercaptop-6-methyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin, F. 66–67° (aus Petroläther).
- b) 1-Isopropyl-4-(β-diäthylaminoäthylmercaptop)-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-hydrochlorid, F. 160° (aus Essigester).
- c) 1-Isopropyl-4-methylmercaptop-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin, F. 84–85° (aus Petroläther).
- d) 1,6-Di-isopropyl-4-methylmercaptop-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin, Kp. 106–109° (0,05 Torr).
- e) 1,6-Di-isopropyl-4-(β-diäthylaminoäthylmercaptop)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin, Kp. 138–140° (0,05 Torr).
- f) 1,6-Di-isopropyl-4-(γ-diäthylaminopropylmercaptop)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin, Kp. 149–151° (0,02 mm Torr).
- g) 1,6-Di-isopropyl-4-(β-piperidinoäthylmercaptop)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-hydrochlorid, F. 163–165°.

100

95

105

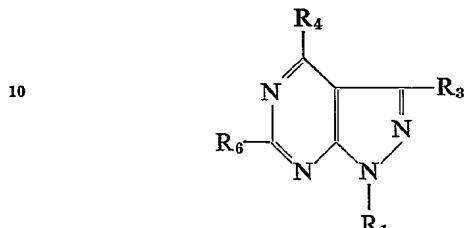
110

115

- h) 1,6-Di-isopropyl-4-(β -dimethylaminoäthylmercapto)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-hydrochlorid, F. 178-180°.

PATENTANSPRUCH I

5 Verfahren zur Herstellung neuer Mercaptopyrazolo[3,4-d]pyrimidine der Formel



oder ihrer tautomeren Formen, worin R₆ einen Alkylrest, einen Aralkylrest oder einen Heterocyclalkylrest, R₃ ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest, R₄ eine freie oder durch einen Niederalkyl- oder Amino- bzw. Ammoniumniederalkylrest substituierte Mercaptogruppe bedeutet und R₁ für einen Halogenalkylrest, einen Oxaalkylrest, einen Cycloalkylrest, einen Cycloalkylalkylrest, einen Aralkylrest oder einen Heterocyclalkylrest oder einen 25 Alkylrest mit mehr als zwei Kohlenstoffatomen steht, oder ihren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man in einem

1-R₁-3-R₃-6-R₆-4-X-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin, worin X einen austauschbaren Rest darstellt, X durch 30 Umsetzung mit Thioharnstoff, Metallsalzen von Schwefelwasserstoff oder von Niederalkyl- oder Amino- bzw. Ammoniumniederalkyl-mercantanen in die Mercaptogruppe R₄ umwandelt.

UNTERANSPRÜCHE

35 1. Verfahren nach Patentanspruch I, dadurch gekennzeichnet, daß man von obigen Verbindungen ausgeht, worin X ein Halogenatom ist.

2. Verfahren nach Patentanspruch I oder Unteranspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man von

obigen Pyrazolo[3,4-d]pyrimidinen ausgeht, worin R₁ 40 einen Niederalkylrest mit mehr als 2 Kohlenstoffatomen, einen Cycloalkylrest oder einen Oxaniederalkylrest darstellt, R₃ Wasserstoff oder ein Niederalkylrest ist und R₆ einen Aralkylrest bedeutet.

3. Verfahren nach Patentanspruch I oder Unteranspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man von obigen Pyrazolo[3,4-d]pyrimidinen ausgeht, worin R₁ und R₃ die in Unteranspruch 2 angegebenen Bedeutungen haben und R₆ einen Alkylrest darstellt. 45

4. Verfahren nach Patentanspruch I oder Unteranspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man von obigen Pyrazolo[3,4-d]pyrimidinen ausgeht, worin R₁ einen niederen Alkylrest mit mehr als 2 Kohlenstoffatomen darstellt, R₃ Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet und R₆ einen unsubstituierten oder im Phenylrest durch Chlor, Methoxy, Methylendioxy, Methyl oder Trifluormethyl mono-, di- oder tri-substituierten Benzylrest darstellt. 55

5. Verfahren nach Patentanspruch I oder Unteranspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man mit 60 Thioharnstoff, Metallsalzen des Schwefelwasserstoffs oder von Niederalkylmercantanen umsetzt.

6. Verfahren nach Patentanspruch I oder Unteranspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man erhaltene Säureadditionssalze von Aminoalkylmercaptoverbindungen in die freien Verbindungen umwandelt. 65

7. Verfahren nach Patentanspruch I oder Unteranspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man erhaltene Aminoalkylmercaptoverbindungen in ihre Säureadditionssalze umwandelt. 70

PATENTANSPRUCH II

Verwendung von nach dem Verfahren gemäß Patentanspruch I hergestellten tert.-Aminoalkylmercaptoverbindungen zur Herstellung entsprechender quaternärer Ammoniumsalze, dadurch gekennzeichnet, daß man die tertiären Amine mit Quaternisierungsmitteln behandelt. 75

CIBA Aktiengesellschaft